

THESIS

manich.

1963

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

**Untersuchungen über Serumeiweissveränderungen
und das Verhalten der
Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
bei Diabetikern mit und ohne Gefässkomplikationen**

Christos Petkidis

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Professor Dr. W. SEITZ

Untersuchungen über Serumeiweissveränderungen
und das Verhalten der
Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
bei Diabetikern mit und ohne Gefässkomplikationen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Christos Petkidis
aus Thessaloniki

München 1963

Referent: Professor Dr. W. Seitz

Dekan: Professor Dr. R. Bachmann

Tag der mündlichen Prüfung: 19. 11. 1963

INHALTSVERZEICHNIS

- I. EINLEITUNG
- II. PATIENTENGUT UND METHODIK
- III. ERGEBNISSE
- IV. DISKUSSION
- V. ZUSAMMENFASSUNG
- VI. LITERATURVERZEICHNIS

MEINEN ELTERN
IN DANKBARKEIT GEWIDMET

I. EINLEITUNG

Über das Verhalten der Serumeiweißkörper bei Diabetikern wurde in den vergangenen Jahren vielfach publiziert.

Von verschiedenen Autoren (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12) wurden Abweichungen der Zusammensetzung der elektrophoretisch bestimmten Serumeiweißfraktionen mitgeteilt, die je nach Ausmaß der vorliegenden Gefäßkomplikationen in verschiedener Stärke auftreten sollten.

Diese Beobachtungen sind jedoch hinsichtlich ihrer Signifikanz durchaus umstritten und bedurften der erneuten Überprüfung. Da andererseits in der Diabetiker-Ambulanz der Medizinischen Universitätspoliklinik München aufgefallen war, daß ein großer Teil der Zuckerkranken ohne ersichtlichen Grund eine Erhöhung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit aufweist, sollte an dem großen Patientengut der Diabetiker-Ambulanz diese Frage geprüft und in Relation zu den Befunden der Serumelektrophorese, der Güte der Stoffwechselführung und des Schweregrades des Diabetes gesetzt werden.

II. PATIENTENGUT UND METHODIK

Zu den vorgesehenen Untersuchungen wurden 287 Patienten der Diabetiker-Ambulanz der Medizinischen Poliklinik München herangezogen.

Bei diesen Diabetikern wurde die Zusammensetzung der Serumeiweißkörper mit der papierelektrophoretischen Methode nach Hannig und Grassmann (13) bestimmt, die Geschwindigkeit der Blutkörperchensenkung wurde mit Hilfe des Westergren-Gerätes nach einer und nach zwei Stunden in der üblichen Weise ermittelt. Außerdem wurde das Gesamteiweiß des Serums quantitativ bestimmt (14). Um eine mögliche Beeinflussung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit durch eine stärkere Anämie auszuschließen, wurden bei jedem Patienten zur groben Orientierung Kontrollen der Hämoglobin-Werte durchgeführt. Nur bei Fällen mit auffallend niedrigen Hämoglobin-Werten und erhöhter Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit war es notwendig, eine Zählung der roten Blutkörperchen vorzunehmen.

Das Ausmaß der im einzelnen Fall vorliegenden Gefäßkomplikationen wurde mit Hilfe der fachophthalmologischen Untersuchung des Augenhintergrundes festgestellt. In vorangegangenen Untersuchungen (15) hatte sich am gleichen Patientengut gezeigt, daß dieser Art der klinischen Kontrolle diabetischer Blutgefäßveränderungen die überragende Bedeutung zukommt. Weder die Funktionsprüfungen der Niere, noch das Elektrokardiogramm oder gar die Palpation der peripheren Fußpulse vermögen auch nur annähernd so präzisen Aufschluß über den Grad der vorliegenden Angiopathia diabetica zu geben. Hinsichtlich der Unterteilung des Schweregrades der diabetischen Retinopathie bedienten wir uns fünf Abstufungen:

- O = kein pathologischer Befund am Augenhintergrund im Sinne einer diabetischen Netzhauterkrankung.
- 1 = Mikroaneurysmen, vereinzelte punktförmige Blutungen.
- 2 = wie 1, außerdem vereinzelte Lipoidherdchen.
- 3 = wie 2, jedoch Blutungen und Lipoidherde stärkeren Ausmasses.

- 4 = wie 3, jedoch besonders starkes Ausmaß der Blutungen
(z.B. Glaskörperblutungen), erhebliche Gefäßproliferationen
(= Retinopathia proliferans), eventuell Rubeosis iridis,
Sekundärglaukom.

Die Beurteilung der Güte der Stoffwechselführung erfolgte in drei Abstufungen: dabei entsprach der Grad I einer im allgemeinen guten, der Grad II einer mäßigen, der Grad III einer unbefriedigenden Stoffwechsellaage.

Die Einordnung in diesen Gruppen erfolgte auf Grund jahrelang durchgeführter Blut- und Harnzuckerkontrollen der beurteilten Patienten und stützte sich auf folgende Kriterien:

- | | |
|----------------|--|
| I = gut | d.h. die tägliche Harnzuckerausscheidung betrug bei Diät allein und Sulfonylharnstoff-Behandlung 0-5 g (die Blutzuckerwerte überstiegen im allgemeinen nicht 200 mg %). Bei Insulinbehandlung betrug die Urinzuckerausscheidung pro Tag 0-10 g (die Blutzuckerwerte überschritten im allgemeinen nicht die 200 mg %-Grenze). |
| II = mäßig | d.h. bei Diät und Sulfonylharnstoff-Behandlung 6-12 g Urinzuckerausscheidung täglich (die Blutzuckerwerte liegen im allgemeinen zwischen 200 und 230 mg %), bei Insulinbehandlung 11-30 g tägliche Harnzuckerausscheidung (200-230 mg % im allgemeinen Blutzuckerwerte). |
| III = schlecht | d.h. bei Diät allein und Sulfonylharnstoff-Behandlung mehr als 12 g Harnzucker (im allgemeinen über 230 mg % Blutzucker), bei Insulinbehandlung mehr als 30 g Harnzucker (Blutzuckerwerte mehr als 230 mg % im allgemeinen). |

III. ERGEBNISSE

Soweit möglich, werden im folgenden die Resultate in Form von Tabellen oder Abbildungen wiedergegeben.

a) Das Verhalten der Serumeiweisskörper

Es sollte untersucht werden, ob zwischen den diabetischen Retinaveränderungen bei Diabetikern und dem Ergebnis der jeweiligen Elektrophorese ein Zusammenhang besteht. Für die statistische Auswertung wurden von den 287 Diabetikern 32 nicht herangezogen, bei denen ein offensichtlicher Zusammenhang der γ -Globulinerhöhung mit einem Leberschaden bestand.

Innerhalb dreier Gruppen von Diabetikern, nämlich

- Diabetiker ohne Retinaveränderungen,
- Diabetiker mit Retinaveränderungen der Grade 1 und 2,
- Diabetiker mit Retinaveränderungen der Grade 3 und 4,

wurden hierzu die Elektrophoresen von Diabetikern, die innerhalb einer dieser drei Gruppen fallen, untersucht und statistisch ausgewertet. Folgende Merkmale der Elektrophoresen wurden dabei erfasst:

- Albumin,
- a_1 -Globulin,
- a_2 -Globulin,
- β -Globulin,
- γ -Globulin.

1. Statistische Methodik

Im Hinblick auf die Abhängigkeit, welche die erfassten Merkmale der Elektrophorese untereinander haben, wäre die Methode der Wahl für die statistische Auswertung der Versuchsergebnisse eine mehrdimensionale Analyse gewesen. Sowohl im Hinblick auf die mathematischen Schwierig-

keiten dieser Methode als auch im Hinblick auf den Arbeitsaufwand, der mit ihr verbunden ist, musste diese Form der Analyse allerdings unterbleiben. Wir haben uns daher darauf beschränkt, für jedes der fünf erfassten Merkmale der Elektrophorese einzeln zu prüfen, ob zwischen den einzelnen Diabetiker-Gruppen Unterschiede in der Verteilung dieses Merkmals bestehen. Bei diesem Vorgehen wird allerdings die Abhängigkeit zwischen den fünf beobachteten Merkmalen nicht berücksichtigt; dementsprechend ist das Ergebnis der statistischen Auswertung mit einem gewissen Vorbehalt zu bewerten.

Für jedes der betrachteten Merkmale gingen wir von der Annahme aus, daß seine Verteilung innerhalb einer Diabetiker-Gruppe eine Normalverteilung sei, die durch den Mittelwert μ und die Varianz σ^2 gekennzeichnet ist. Etwaige Abweichungen in der Verteilung zwischen zwei Patientengruppen äußern sich dann in Unterschieden in den beiden Parametern μ und σ^2 . Als Schätzwerte für diese Parameter zogen wir die arithmetischen Mittel $\bar{x}$ der beobachteten Messwerte innerhalb einer Gruppe und die empirischen Varianzen s^2 dieser Messwerte innerhalb einer Gruppe heran.

Wir prüften dann zunächst mit Hilfe des BARTLETT-Tests, ob sich die empirischen Varianzen innerhalb der einzelnen Gruppen unterscheiden, d. h., ob die in den einzelnen Gruppen beobachteten empirischen Varianzen s^2 alle als Schätzwerte der gleichen, übergeordneten Varianz σ^2 angesehen werden können. Der BARTLETT-Test führt zu einer Prüfgröße X^2_{emp} , die wie Chi-Quadrat verteilt ist, wenn die soeben genannte Hypothese zutrifft.

Ergibt der BARTLETT-Test, daß zwischen den Varianzen innerhalb der einzelnen Diabetiker-Gruppen keine statistisch gesicherten Unterschiede vorliegen, so können etwaige Unterschiede zwischen den einzelnen Diabetiker-Gruppen nur noch auf Unterschieden in den Mittelwerten μ der zugehörigen Normalverteilungen beruhen. Es musste daher geprüft werden, ob die beobachteten Unterschiede zwischen den empirischen arithmetischen Mitteln $\bar{x}$ statistisch gesichert sind. Hierzu wird die Hypothese geprüft, die beobachteten arithmetischen Mittel $\bar{x}$ seien alles Schätzwerte des gleichen, übergeordneten Erwartungswertes μ . Die Prüfung dieser Hypothese erfolgt mit einer einfachen Varianz-Analyse. Fasst man die beobachteten Varianzen der Messwerte als die biologische Variabilität zwischen den Patienten auf, so wird in diesen Varianz-Analysen geprüft, ob die Abweichungen zwischen den empirischen Mittelwerten der einzelnen Diabetikergruppen noch als Folge der biologischen Variabilität interpretiert werden kann. Die

Abweichung zwischen den einzelnen Mittelwerten wird in Form einer Varianz-Komponente "zwischen den Gruppen" in den Varianz-Analysen zum Ausdruck gebracht; die biologische Variabilität innerhalb der Gruppen durch die Varianz-Komponente "innerhalb der Gruppen". Ist der Unterschied zwischen den Gruppen größer als die biologische Variabilität innerhalb der Gruppen, so muß angenommen werden, daß der Unterschied zwischen den Gruppen nicht mehr zufällig ist. Dies wird in den Varianz-Analysen mit Hilfe des F-Tests (Varianz-Quotient-Test) geprüft; hierbei wird die "Varianz zwischen Gruppen" mit der "Varianz innerhalb Gruppen" verglichen. Hierzu wird der Varianz-Quotient $F_{\text{emp.}}$ zwischen diesen beiden Varianz-Komponenten gebildet; er ist wie F verteilt, wenn die Hypothese zutrifft, daß die beobachteten empirischen Mittelwerte Schätzwerte des gleichen, übergeordneten Erwartungswertes μ ist.

2. Ergebnisse der statistischen Auswertung

In den Tabellen 1-5 haben wir für jedes der fünf Merkmale die beobachteten Werte der empirischen Parameter $\bar{x}$ und s^2 angegeben.

Der Umfang der jeweiligen Stichprobe ist in der mit "N" überschriebenen Spalte angeführt.

Am Fuße jeder dieser Tabellen ist das Ergebnis des BARTLETT-Tests angegeben. Es bedeutet hierin n die Zahl der Freiheitsgrade der zugehörigen Chi-Quadrat-Prüfverteilung; $\chi^2_{\text{emp.}}$ ist der beobachtete Wert der Prüfgröße, p die Überschreitungswahrscheinlichkeit, welche der Prüfgröße in der zugehörigen Prüfverteilung mindestens zukommt. Bei keinem der Merkmale war diese Überschreitungswahrscheinlichkeit kleiner als 5 %; dies wird üblicherweise dahingehend interpretiert, daß die beobachteten Abweichungen zwischen den empirischen Varianzen s^2 zufälliger Natur sind. Dies bedeutet, daß die biologische Variabilität innerhalb der einzelnen Diabetiker-Gruppen praktisch gleich ist; etwaige Abweichungen müssen auf Grund des hier vorliegenden Materials noch als zufällig angesehen werden.

Aus dem soeben besprochenen Ergebnis des BARTLETT-Tests folgt, daß etwaige Unterschiede zwischen den Diabetiker-Gruppen hinsichtlich der Verteilung der beobachteten Merkmale sich nur noch in Unterschieden in den

Erwartungswerten μ in den verschiedenen Diabetiker-Gruppen äußern können. Die zur Prüfung dieser Frage durchgeführten Varianz-Analysen haben wir in den Tabellen 6-10 angegeben. Die Bedeutung der in diesen Schemata verwandten Abkürzungen sei zunächst erläutert:

- n: Zahl der Freiheitsgrade der Varianz-Komponente;
- SAQ: Summen-Abstands-Quadrat der Varianz-Komponente;
- MAQ: Mittleres-Abstands-Quadrat der Varianz-Komponente;
- $F_{\text{emp.}}$: Varianz-Quotient zwischen den Varianz-Komponenten "zwischen Gruppen" und "innerhalb Gruppen";
- p: Überschreitungswahrscheinlichkeit, welche dem Varianz-Quotienten $F_{\text{emp.}}$ in der F-Prüfverteilung höchstens zukommt.

Die Entscheidung der Frage, ob die Hypothese, welche mit Hilfe der Varianz-Analysen geprüft werden soll, zutrifft oder nicht, geschieht mit Hilfe der Überschreitungswahrscheinlichkeit, welche dem Varianz-Quotienten $F_{\text{emp.}}$ in seiner Prüfverteilung zukommt. Erst wenn diese Überschreitungswahrscheinlichkeit kleiner als 5 % ist, darf angenommen werden, daß die geprüfte Hypothese nicht mehr zutrifft; d. h. daß den beobachteten Unterschieden in den empirischen Mittelwerten $\bar{x}$ reale Unterschiede entsprechen. Die maximale Irrtumswahrscheinlichkeit für diese Aussage entspricht dann der Überschreitungswahrscheinlichkeit p des Varianz-Quotienten.

Nach diesen Erörterungen ergibt sich ohne weiteres, daß aus den Varianz-Analysen nur für das Albumin und für das a_2 -Globulin Hinweise dafür gewonnen werden konnten, daß zwischen den Verteilungen dieser Merkmale in den einzelnen Diabetiker-Gruppen Unterschiede vorliegen. Die Irrtumswahrscheinlichkeit dieser Aussage ist in beiden Fällen maximal 5 %; die statistische Sicherung kann somit nur als schwach angesehen werden. Berücksichtigt man die in Tabellen 1 und 3 angegebenen arithmetischen Mittel, so zeigt sich, daß bei den Patienten ohne Retinaveränderungen im Mittel die Albumin-Fraktion etwas höher ist als bei den Patienten mit Retinaveränderungen (unabhängig vom Grad der Retinaveränderungen), dagegen ist im Mittel die a_2 -Globulin-Fraktion bei den Patienten ohne Retinaveränderungen (wiederum ohne Berücksichtigung des Grades der Retinaveränderung). Unterschiede zwischen den beiden Diabetiker-Gruppen mit verschiedenen Graden von Retinaveränderungen lassen sich statistisch nicht nachweisen.

Das Ergebnis der statistischen Auswertung lässt sich wie folgt zusammenfassen; Für jedes der fünf betrachteten elektrophoretischen Merkmale ist die biologische Variabilität innerhalb der drei Diabetiker-Gruppen annähernd gleich; der BARTLETT-Test liefert jedenfalls keine Hinweise dafür, daß diese Variabilität von den Patientengruppen abhängt. Im Mittel unterscheiden sich die drei Diabetiker-Gruppen nur hinsichtlich der Albumin- und der α_2 -Globulin-Fraktion; diese Unterschiede beruhen auf Unterschieden zwischen den Patienten ohne Retinaveränderungen und den Patienten mit Retinaveränderungen, wobei zwischen den Patienten mit Retinaveränderungen verschiedenen Grades keine Unterschiede feststellbar sind. Die Irrtumswahrscheinlichkeit für diese Aussage beträgt maximal 5 %. Von einer echten statistischen Sicherung kann somit nicht gesprochen werden.

Tabelle 1

Albumin

Retina Veränderg.	N	$\bar{x}$	s^2
ohne	184	54° 1	20° 69
1, 2	53	52° 1	32° 78
3, 4	18	52° 4	22° 46

$n = 2$; $X^2_{\text{emp.}} = 3.382$; $10\% < p$.

Tabelle 2

 α_1 -Globulin

Retina Veränderg.	N	$\bar{x}$	s^2
ohne	184	5° 4	1° 24
1, 2	53	5° 4	1° 56
3, 4	18	5° 6	1° 58

$n = 2$; $X^2_{\text{emp.}} = 1.600$; $30\% < p$.

Tabelle 3

 α_2 -Globulin

Retina Veränderg.	N	$\bar{x}$	s^2
ohne	184	9° 3	2° 61
1, 2	53	9° 9	3° 85
3, 4	18	10° 2	3° 77

$n = 2$; $X^2_{\text{emp.}} = 4.393$; $10\% < p$.

Tabelle 4

 β - Globulin

Retina Veränderg.	N	$\bar{x}$	s^2
ohne	184	12 [°] 8	4 [°] 25
1, 2	53	13 [°] 1	3 [°] 19
3, 4	18	12 [°] 8	3 [°] 52

$n = 2$; $X^2_{\text{emp.}} = 2^{\circ} 212$; 30 % < p.

Tabelle 5

 γ - Globulin

Retina Veränderg.	N	$\bar{x}$	s^2
ohne	184	18 [°] 4	8 [°] 46
1, 2	53	19 [°] 5	9 [°] 84
3, 4	18	19 [°] 0	8 [°] 43

$n = 2$; $X^2_{\text{emp.}} = 0^{\circ} 407$; 80 % < p.

Tabelle 6

Albumin

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{\text{emp.}}$	p.
Zwischen Gruppen	2	178 [°] 38	89 [°] 19	3 [°] 83	5 %
Innerhalb Gruppen	252	5.873 [°] 27	23 [°] 31		
Gesamt-Varianz	254	6.051 [°] 65	23 [°] 83		

Tabelle 7

 a_1 - Globulin

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p.
Zwischen Gruppen	2	0° 74	0° 37	--	--
Innerhalb Gruppen	252	334° 40	1° 33		
Gesamt-Varianz	254	335° 14	1° 32		

Tabelle 8

 a_2 - Globulin

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p.
Zwischen Gruppen	2	27° 07	13° 53	4° 60	5 %
Innerhalb Gruppen	252	7 41° 93	2° 94		
Gesamt-Varianz	254	769° 00	3° 03		

Tabelle 9

 β - Globulin

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p.
Zwischen Gruppen	2	3° 41	1° 70	--	--
Innerhalb Gruppen	252	1.004° 19	3° 98		
Gesamt-Varianz	254	1.007° 60	3° 96		

Tabelle 10

 γ -Globulin

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p.
Zwischen Gruppen	2	46'32	23'16	2'65	--
Innerhalb Gruppen	252	2.202'87	8'74		
Gesamt-Varianz	254	2.249'19	8'82		

IV. DISKUSSION

Hinsichtlich der Zusammensetzung der Serumeiweißkörper bei Diabetikern, insbesondere bei Zuckerkranken mit Gefäßkomplikationen, bestehen im Schrifttum durchaus unterschiedliche Meinungen. Die wichtigsten Diskrepanzen seien im folgenden kurz dargelegt:

Jahnke und Mitarbeiter (1) fanden bei Diabetikern ohne Komplikationen eine Vermehrung der α -Globuline, während Demanet und Mitarbeiter (2) sowie andere Autoren (1, 3, 4, 5, 8, 9) eine Erhöhung der β -Globuline feststellten. Die Mehrzahl der Untersucher konnte jedoch bei Zuckerkranken ohne Gefäßschäden und ohne andere das Serumeiweißbild beeinflussen - de Erkrankungen keine Änderungen in der Zusammensetzung des Serumeiweißbildes feststellen.

Hingegen beschreiben viele Autoren pathologische Elektrophoresebefunde bei Diabetikern mit Gefäßkomplikationen, die sich jedoch häufig genug widersprechen.

Eine weitere Vermehrung der α -Globuline gegenüber den Diabetikern ohne Komplikationen stellten wiederum Jahnke und Mitarbeiter fest. In gleicher Weise beschrieben Wuhrmann und Wunderly (3) sowie Scheurlen (4), Schneider (5), Ralli (6) und Mellinghof und Mitarbeiter (7) eine Zunahme der α_1 - und α_2 -Globuline. Nichols (8) sah eine α_1 -Globulin-Verminderung bei alloxan-diabetischen Ratten, allerdings bei Tieren ohne Gefäßkomplikationen. Über eine Zunahme der α_2 -Globuline berichten außer den erwähnten Autoren noch Burijan (9), Führ (10), Schertenleib (11), Demanet (2) und Nichols (8). Eine Vermehrung der β -Globuline wurde ebenfalls von den meisten dieser Untersucher festgestellt (1, 2, 3, 4, 5, 8, 9). Ralli und Mitarbeiter (6) berichten hingegen über eine Verminderung der β -Globuline. Gänzlich unterschiedlich sind die Ansichten der Untersucher über das Verhalten der γ -Globuline, die von einigen als vermehrt (1, 2, 7, 8, 9, 10), von anderen als vermindert (3, 4, 6) festgestellt wurden. Beinahe alle Autoren, die eine der beschriebenen Globulinveränderungen sahen, stellten eine Verminderung des Albumins und des Gesamteiweißes fest (1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 11).

Einigen dieser besonders ausführlichen Arbeiten sind weitere interessante Hinweise zu entnehmen. So berichtet Mellinghof (7), daß von 147 Diabetikern ohne klinisch erkennbare Komplikationen nicht weniger als 89 pathologische Bluteiweißbefunde aufwiesen. Andererseits zeigten 7 Patienten mit Retinitis diabetica ohne sonstige Komplikationen ein normales Elektrophoresediagramm. Bei Einordnung der Ergebnisse in das bekannte Schema der Wuhmannschen Reaktionskonstellation des Bluteiweißbildes ergab sich bei einem Drittel der klinisch komplikationsfrei befundenen Zuckerkranken ein Reaktionstyp wie bei Leberparenchymschäden.

Joslin und Mitarbeiter (5) diskutieren das Auftreten charakteristischer Serum-eiweißveränderungen zu einem Zeitpunkt, zu dem noch keine Gefäßkomplikationen vorhanden sind. Eine γ -Globulinzunahme könne auch bei Patienten mit einer Insulinresistenz festgestellt werden. Die Verminderungen im Gesamteiweiß und der Albuminfraktion und die Zunahme der β -Globuline könnten durch eine intensive Behandlung mit Diät und Insulin wieder ausgeglichen werden.

Führ und Meinecke (10) fanden bei gut eingestellten Diabetikern ohne Komplikationen keine typischen Serumeiweißveränderungen. Bei einer Stoffwechseldekompensation beobachten sie Abnahmen des Gesamteiweißes und des Albumingehaltes. Ebenso wie Joslin (5) sahen sie nach Wiederherstellung optimaler Stoffwechselverhältnisse eine Normalisierung des Serumeiweißbildes. Diese Autoren gehen soweit, daß sie den Befunden der Papierelektrophorese bei Diabetikern mit und ohne Komplikationen Bedeutung beimessen hinsichtlich der Erkennung von Erfolg oder Misserfolg therapeutischer Maßnahmen.

Scheurlen (4) diskutiert, ob die von ihm gefundenen Serumeiweißveränderungen als eine unspezifische Reaktion auf den akuten Stoffwechseldefekt, als eine Stoffwechselstörung oder als Zeichen einer nephrotischen bzw. prae-nephrotischen Bluteiweißkonstellation angesehen werden kann. Er vermutet, daß die Serumeiweißveränderungen für die Gefäßschäden bei Diabetes mellitus von Belang sind.

Auf Grund unserer eigenen statistisch analysierten Untersuchungsergebnisse läßt sich feststellen, daß bei praktisch gleichem Gesamteiweiß keine nennenswerten Unterschiede in der Zusammensetzung des Serumeiweißbildes von Diabetikern ohne Blutgefäßschäden oder mit leichten und mit schwere-

ren Blutgefäßschäden bestehen. Als Diabetiker mit leichteren Gefäßschäden wurden Patienten mit einem Retinabefund 1 und 2, als Diabetiker mit schwereren Gefäßschäden Patienten mit einem Retinabefund 3 und 4 angesehen (vergleiche die Einteilung des Schweregrades der Gefäßschäden in Teil 2 dieser Arbeit).

Im Mittel unterschieden sich die drei Diabetikergruppen nur hinsichtlich der Albumin- und der α_2 -Globulinfraktion. Der durchschnittliche Albuminwert bei den Patienten ohne Gefäßkomplikationen betrug 54,1 Rel. %, bei den Patienten mit leichteren Gefäßschäden 52,1 Rel. % und bei den Patienten mit schwereren Gefäßkomplikationen 52,4 Rel. %. In der gleichen Reihenfolge waren die α_2 -Globulinwerte 9,3, 9,9 und 10,2 Rel. %. Von einer echten statistischen Sicherung kann jedoch bei diesen geringen Differenzen nicht gesprochen werden, zumal nicht einmal ein einheitlicher Trend dahingehend besteht, daß die Patienten mit den schwersten Gefäßschäden die am meisten abweichenden Serumeiweißwerte aufweisen.

Wie wenig überhaupt die diabetischen Gefäßschäden zu verschiedenen anderen blutchemischen Werten in Relation zu setzen sind, zeigt die Abbildung 1. Von 287 Diabetikern hatten 77 Patienten diabetische Retinaveränderungen, während bei 210 Patienten der Fundusbefund normal war. Dem Schaubild ist zu entnehmen, daß sich bei beiden Patientengruppen zumeist irgendwelche Abweichungen hinsichtlich der Werte der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, des Gesamteiweißes, der γ -Globulinfraktion oder des Hämoglobins finden lassen. Es besteht jedoch durchaus kein einheitliches Verhalten dahingehend, daß irgendeiner dieser Faktoren bei der einen oder anderen Patientengruppe eine wesentliche Rolle spielt, also z.B. bei den Patienten mit Retinaveränderungen häufiger auftritt. Bezeichnend ist auch, daß der Anteil - etwa 1/4 bis 1/3 all derjenigen Fälle, die keine pathologischen Befunde der Blutchemie aufweisen -, in beiden Gruppen etwa gleich stark vertreten ist: 19 Sonderfällen ohne pathologische Veränderungen der blutchemischen Befunde bei den 77 Diabetikern mit Retinaveränderungen stehen 64 solcher Patienten bei den 210 Diabetikern ohne Retinaveränderungen gegenüber.

Es muß betont werden, daß bei unseren Untersuchungen Diabetiker mit akut entzündlichen Erkrankungen, bösartigen Geschwülsten, schweren Leberschäden und Nephropathien mit hoher Eiweißausscheidung keine Berücksichtigung fanden. Auf diese Weise beschränkte sich unsere Analyse auf Zucker- kranke mit einem verschiedenen Ausmaß von Gefäßkomplikationen, ohne

daß andere, die Ergebnisse der Serumelektrophorese und der übrigen Untersuchungen beeinträchtigende Krankheiten vorgelegen haben. Danach läßt sich eindeutig feststellen, daß dem Serumeiweißbild bei Diabetikern kein praktischer Wert hinsichtlich der Diagnose von diabetischen Gefäßkomplikationen zukommt. Auch die von anderen Autoren bei Diabetikern mit Blutgefäßschäden festgestellten Abweichungen des Serumeiweißbildes sprechen nicht dagegen, da ja - wie oben gezeigt wurde - von den anderen Untersuchern völlig uneinheitliche, einander widersprechende Befunde erhoben wurden.

Untersuchungen zu der Frage, welche Faktoren in erster Linie für die Beschleunigung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (= BKS) verantwortlich sind, wurden von vielen Autoren durchgeführt. Es sei an dieser Stelle nur kurz die Ansicht von Wuhrmann und Wunderly wiedergegeben, die sich mit den Erfahrungen anderer Autoren weitgehend deckt. Wuhrmann und Wunderly (3) betonen, daß in der Mehrzahl der Fälle Verschiebungen der Bluteiweißkörper eine Änderung der BKS bedingen.

Selten spielen celluläre Faktoren der Erythrocyten eine Rolle. Am stärksten wirkt eine Zunahme des Fibrinogens senkungsbeschleunigend. Die Wirksamkeit von Fibrinogen zu Euglobulin zu Pseudoglobulin zu Albumin verhält sich dabei wie 100 : 20 : 2 : 1,5. Die Überlegenheit des Linearproteins Fibrinogen gegenüber den Sphäroproteinen ist also offenbar. Als obere Grenzwerte der BKS geben die Autoren für Männer 2-6 mm in der ersten und 5-18 mm in der zweiten Stunde an; für Frauen gelten als Grenzwerte 3-7 mm in der ersten und 6-20 mm in der zweiten Stunde.

Über das Verhalten der BKS bei Diabetikern mit und ohne Komplikationen konnten wir keine Mitteilungen im Schrifttum finden. Hingegen berichten Schulz und Knobloch (16) über einen Anstieg der Fibrinogenwerte bei Dekompensation des diabetischen Stoffwechsels. Da es sich jedoch bei unserem Patientengut um kompensierte, ambulant überwachte Zuckerkrankte handelte, konnte eine erhebliche Fibrinogenzunahme indirekt auch ohne eigene Untersuchungen ausgeschlossen werden.

Es bestand also keine Veranlassung zu der Annahme, daß der wichtigste, die BKS beschleunigende Faktor, nämlich die Fibrinogen-Erhöhung, die Ergebnisse unserer Untersuchungen stören konnte. Als Grenzwert, ob das Resultat der BKS als normal oder pathologisch anzusehen war, wählten wir bei

beiden Geschlechtern den 2-Stunden-Wert von 20 mm.

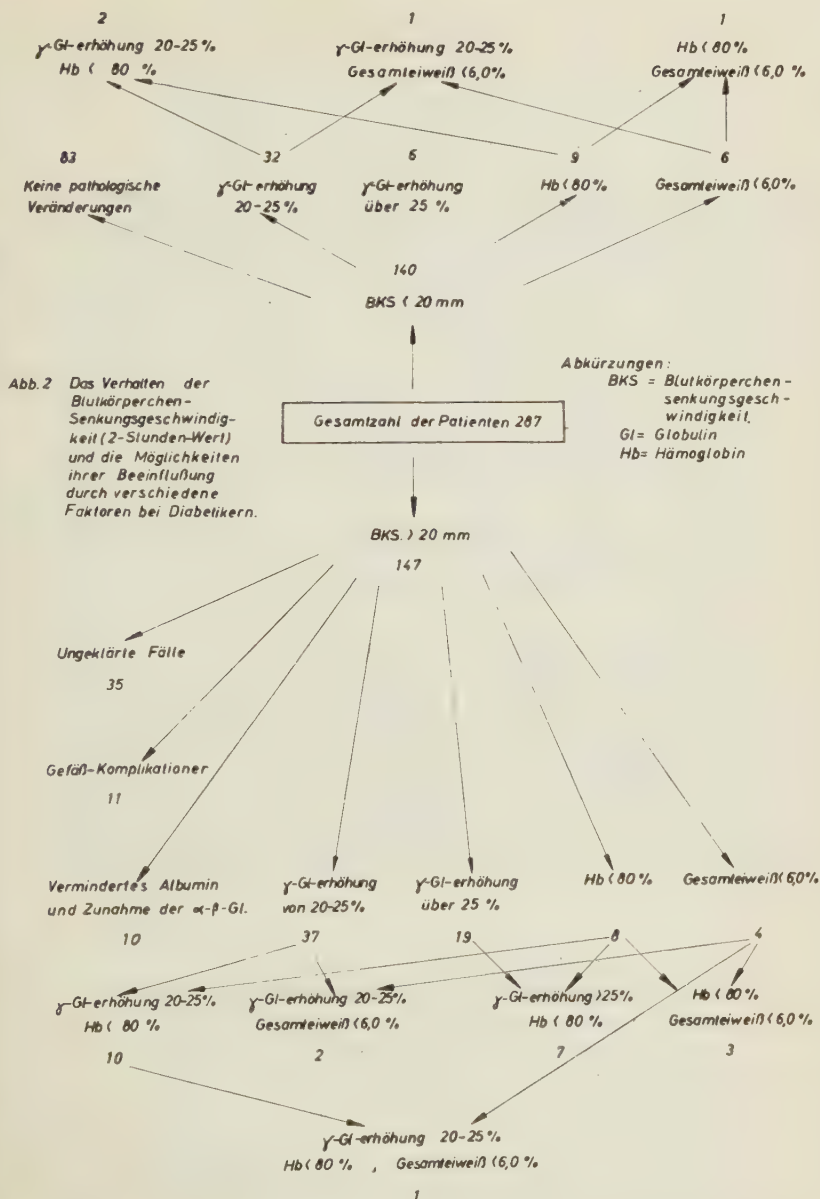
Das Resultat unserer Untersuchungen war überraschend. Von 287 Patienten überschritten mehr als die Hälfte, nämlich 147 den 2-Stunden-Grenzwert und hatten demnach einen BKS-Wert von mehr als 20 mm. Selbst wenn man bedenkt, daß sich, wie aus der Abbildung 2 hervorgeht, für viele der 147 Patienten mit beschleunigter BKS eine Erklärung für die pathologischen Werte anbietet (γ -Globulinerhöhung, vermindertes Gesamteiweiß, vermindertes Albumin, Anämie), kann man für die hohe Zahl der abweichenden BKS-Befunde keine ausreichende Erklärung finden. Denn einerseits ist zu bedenken, daß auch die Patienten mit einer normalen BKS häufig genug die erwähnten Abweichungen der Blutchemie zeigen (vergleiche Abbildung 2), und andererseits bleiben in der Gruppe der Patienten mit erhöhter BKS genug Diabetiker übrig, die überhaupt keine oder nur unbedeutende Abweichungen der geschilderten Art zeigen.

Eine weitere im Rahmen dieser Arbeit vorgenommene Analyse, ob die Güte der Stoffwechselführung für den Befund der BKS verantwortlich sein konnte, brachte ein negatives Resultat. Es ist also nicht so, daß die ungeklärten Fälle mit erhöhter BKS sich überwiegend aus Patienten zusammensetzen, deren Stoffwechsellage als schlecht zu bezeichnen war.

Wenn auch die Praxis gelehrt hat, daß gerade bei älteren Patienten häufig mit erhöhten BKS-Werten ohne weiteren krankhaften Befund zu rechnen ist, so schränken unsere Untersuchungen den Wert der Methode bei Diabetikern noch weiter ein. Es muß offen bleiben, welche Faktoren dafür verantwortlich sind, daß bei einem ambulanten Diabetiker-Krankengut etwa die Hälfte der Patienten pathologische BKS-Werte aufweist. Man muß feststellen, daß die Ergebnisse der BKS bei Diabetikern nur mit großen Einschränkungen und bei deutlich erhöhten Werten als für die klinische Diagnostik verwertbar erscheinen.



Abb. 1 Die Beziehungen diabetische Retinaveränderungen zu den Werten der Blutkörperchen-senkungsgeschwindigkeit, des Gesamteiweißes, der γ -Globulinfraktion und des Hämoglobins.



V. ZUSAMMENFASSUNG

Das Verhalten der Serumeiweißkörper bei Diabetikern mit und ohne Gefäßkomplikationen wurde in den vergangenen Jahren von vielen Untersuchern geprüft, die zu durchaus uneinheitlichen Resultaten gelangten.

Anhand von papierelektrophoretischen Untersuchungen bei 287 Diabetikern sollte deswegen zu dieser Frage erneut Stellung genommen werden. Außerdem wurde bei diesen Patienten die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (= BKS) geprüft und ebenso wie die Serumeiweißveränderungen in Relation gesetzt zu dem Ausmaß der Gefäßkomplikationen, dem Grad der Güte der Stoffwechselführung, sowie einigen blutchemischen Untersuchungen. Bei sorgfältiger Eliminierung des Patientengutes von solchen Diabetikern, bei denen Krankheiten vorlagen, die nicht unmittelbar mit der Zuckerstoffwechselstörung in Zusammenhang standen, waren statistisch zu sichernde Unterschiede zwischen dem Serumeiweißbild von Zuckerkranken mit und ohne Gefäßkomplikationen nicht zu erheben. Dieser Befund findet auch darin eine gewisse Bestätigung, als die von anderen Autoren mitunter festgestellten Abweichungen durchaus verschiedener Art sind und nicht miteinander übereinstimmen.

Hinsichtlich der Prüfung der BKS ergab sich, daß bei mehr als der Hälfte der Patienten ein 2-Stunden-Wert von mehr als 20 mm nach Westergren vorlag, der im allgemeinen als pathologisch angesehen wird. Für diese Häufigkeit der Abweichung von den Normalwerten kann anhand der vorliegenden Untersuchungen keine Erklärung geliefert werden. Es ist lediglich festzustellen, daß die Ergebnisse der BKS bei Zuckerkranken nur mit grossen Einschränkungen für die klinische Diagnostik verwertbar sind.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Jahnke K., Heinzler F., Asseuer G., Breitbach A.:
Papieroelektrophoretische Untersuchungen der Proteine,
Lipoproteide und Glucoproteide im Serum bei Diabetes mellitus.
III. Kongress der International Diabetes Federation,
Düsseldorf 1958. Georg Thieme-Verlag, Stuttgart (1959), S. 107.
- 2) Demanet J. C., Gregoire P. E., Bastenie P. A.:
Circulation (1959), 863.
- 3) Wuhrmann F., Wunderly Ch.:
Die Bluteiweißkörper des Menschen.
Verlag Benno Schwabe & Co., Basel/Stuttgart (1957).
- 4) Scheurlen P. G.:
Klinische Wschr. 33, (1955), 198.
- 5) Joslin E. P., Root H. F., White P., Marble A.:
The Treatment of Diabetes Mellitus.
Lea and Febiger, 10th ed., Philadelphia (1959), S. 421
- 6) Ralli E. P., Barbosa X., Beck E. M., Laken B.:
Metabolism, 6 (1957), 331.
- 7) Mellinghof K., Classen O., Krenitz M., Wildemann A. von:
Klin. Wschr., 29 (1951), 708.
- 8) Nichols N., Moinat P., Tuller E. F.:
Diabetes, 5 (1956), 468.
- 9) Burijan J., Kapetanović B., Babić D., Mičić J.:
Die Veränderungen der Bluteiweißkörper bei Diabetes
ermittelt durch die Methode der Papieroelektrophorese.
III. Kongress der International Diabetes Federation,
Düsseldorf 1958. Georg Thieme-Verlag, Stuttgart. (1959), S. 113.
- 10) Führ J., Meinecke R.:
Medizinische 1953, S. 1677.

- 11) Schertenleib F., Tuller E.F.:
Diabetes 7 (1958), 46.
- 12) Leupold H.:
Zs. für Klinische Medizin, 154 (1956), 274.
- 13) Grassmann W., Hannig K.:
Naturwissenschaften 37 (1950), 496.
- 14) Weichselbaum T.E.:
Amer. J. clin. Path. (Techn. Sect.) 10, 46 (1946).
- 15) Mayer K.:
Inaug. Dissert., München 1961.
- 16) Schulz F.H., Knobloch H.:
Deutsche Zs. Verdauungs- und Stoffwechsel-Krankheiten,
15 (1955), 218.

An dieser Stelle darf ich Herrn Prof.
Dr. W. Seitz für die Überlassung
des Themas danken.

Herrn Dr. H. Mehnert danke ich
für sein stetes Interesse am Fortgang
der Untersuchungen.

Lebenslauf

Ich, Christos Petkidis, geboren am 1.6.1937 in Thessaloniki als Sohn des Dipl. Kaufmanns Telemachos Petkidis und seiner Ehefrau Lukia geb. Proikoglu, besuchte von 1944 - 1949 die Volksschule in Thessaloniki und von 1950 - 1955 das Gymnasium in Thessaloniki. Im Jahre 1955 legte ich dort die Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1956 begann ich mit dem Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität in München und bestand dort am 12.11.1963 vor dem Ausschuss für die ärztliche Prüfung das Medizinische Staatsexamen.

